

Restriktivní kardiomyopatie

Kateřina Linhartová

Kardiologická klinika 2.LF UK a FN Motol

Praha

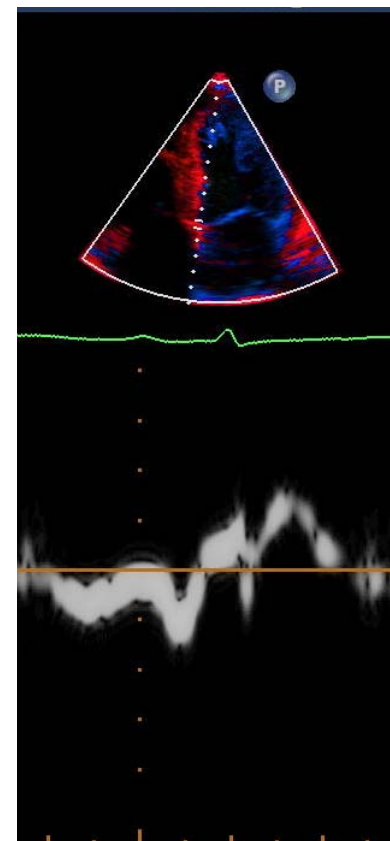


Definice

Restriktivní kardiomyopatie

- Primární diastolická dysfunkce levé komory +
- Normální objemy komor & tloušťka stěny
... + amyloidóza
- Současně nesmí být přítomny koronární nemoc, arteriální hypertenze, chlopenní a vrozené srdeční vady natolik významné, aby mohly být příčinou pozorované poruchy.

Srdeční amyloidóza



*Elliott P, et al.
Eur Heart J
2008;29:270-6*

Patofyziologie

- Zhoršené plnění dané zvýšenou tuhostí myokardu
- Vzestup plnicího tlaku LK
- Systolická funkce LK zachována
- Neschopnost zvýšit srdeční výdej při zátěži daná poruchou plnění
- Pasivní vzestup pravostranných tlaků a diastolická dysfunkce pravé komory



Klinický obraz

- Projevy levo- n. oboustranného srdečního selhání při normální nebo i zvýšené EFLK!
- Palpitace - fibrilace síní
- Další systémové projevy základního onemocnění (amyloidóza)

Klasifikace restriktivních kardiomyopatií

Elliott P, et al. Eur Heart J 2008;29:270-6

Nedědičné

- Amyloidóza
- Postiradiační
- Endomyokardiální fibróza
- Hypereosinofilní syndrom
- Idiopatická
- Sklerodermie
- Chromosomální příčiny
- Léky (anthracykliny, serotonin, methysergid, ergotamin, sloučeniny Hg, busulfan)
- Karcinoid
- Metastázy ca

Dědičné

- Mutace sarkomerických proteinů
- Troponin I (RCM +/- HCM)
- Lehké řetězce myosinu
- Familiální, neznámý gen
- Familiální amyloidóza
 - Transthyretin (RCM + neuropatie)
 - Apolipoprotein (RCM+ nefropatie)
- Desminopatie
- Pseudoxanthoma elasticum
- Haemochromatóza
- Anderson–Fabryho nemoc
- Glykogenózy

Restriktivní kardiomyopatie

Podle *Kushwaha S, Fallon JT, Fuster V. NEJM 1997;336:267*

Myokardiální

Neinfiltrující

- Idiopatická
- Diabetická kardiomyopatie

Infiltrující – extracelulární

- ***Amyloidóza***
- Sarkoidóza

Střádavá onemocnění

- Hemochromatoza
- Fabryho nemoc
- Glykogenoza

Endomyokardiální

Endomyokardiální fibróza

Hypereosinofilní sy

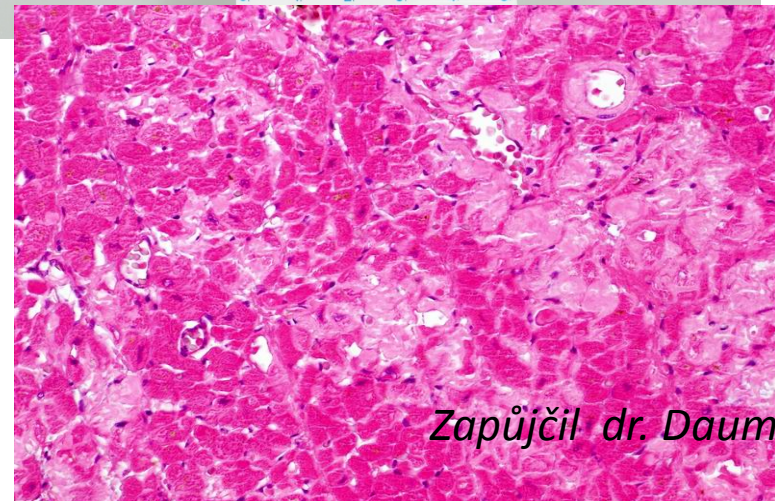
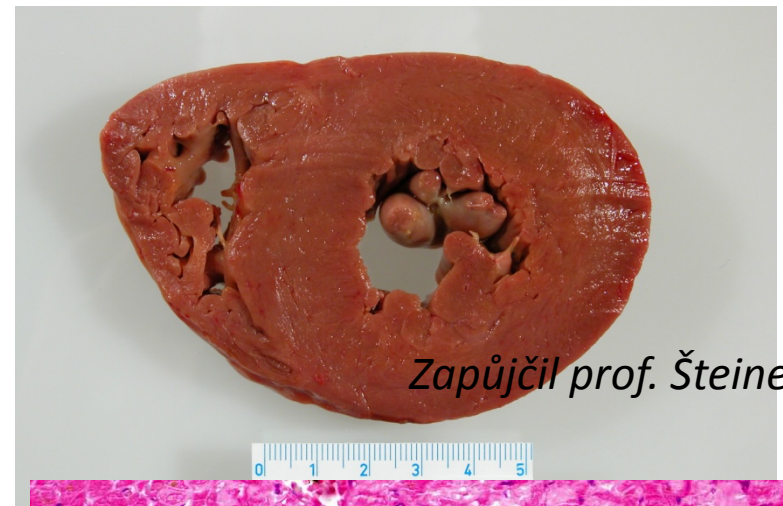
Postiradiční

Toxicita antracyklinu

Látky způsobující fibrozní
endokarditidu (serotonin,
methysergid)

Amyloidóza – nejčastější restriktivní kardiomyopatie onemocnění spojené s chybnou konformací proteinu, „protein misfolding disease“

- amyloid - shluk chybně konformovaného proteinu, struktury β -skládaného listu („pleated sheet“)
- Odolný vůči proteolýze
- Extracelulární depozice amyloidu ve tkáních



Klasifikace amyloidózy

- Biochemická - dnes preferována
 - Podle fibrilární bílkoviny
- Klinická
 - Primární (idiopatická, lehké řetězce imunoglobulinu)
 - Sekundární (reaktivní, zánětlivá)
 - Senilní
 - Hereditární

Typ	Fibrilární bílkovina	Klinická jednotka
Systemová		
AL	Lehké řetězce imunoglobulinu	Monoklonální gamapatie nejistého významu
		Mnohočetný myelom
		Maligní lymfom
AH	Těžké řetězce imunoglobulinu	Systemová amyloidóza
ATTR	Transthyretin/prealbumin (normální, nemutovaný)	Senilní amyloidóza
AA	Sérový amyloid A	Amyloidóza spojená s chronickými zánětlivými chorobami, např. revmatoidní artritida, Crohnova choroba
	β_2 -mikroglobulin	Amyloidóza spojená s dialýzou*
Hereditární, ATTR	Transthyretin/prealbumin (mutovaný)	Hereditární systemová amyloidóza
	α řetězec fibrinogenu	Hereditární systemová amyloidóza
	Apolipoprotein –AI	Hereditární systemová amyloidóza

AL (primární) amyloidóza – klinicky nejvýznamnější restriktivní kardiomyopatie

- Výskyt ≈ 10 /milion osob/rok
- Muži > ženy
- Věk v době manifestace $\approx 6.$ dekáda



- V České republice ≈ 100 nových případů za rok ...?

Diagnostika AL amyloidózy

- EKG
- Echokardiografie
- Laboratorní metody
- Magnetická rezonance
- Biopsie z postižené tkáně (endomyokardiální biopsie, břišní tuk, rektální sliznice)
- ***Amyloidóza je histologická diagnóza!***

Echokardiografie

- Diastolická dysfunkce
 - Zpravidla restriktivní plnění, zvýšený plicní tlak LK
 - Může být i porucha relaxace
- Nezvětšená dutina LK
- Zesílená stěna LK
- Zvětšení obou síní (ztluštělá stěna LS)
- Plicní hypertenze
- Zvýšený tlak v PS – dilatace dolní duté žíly
- Perikardiální výpotek – obvykle malý

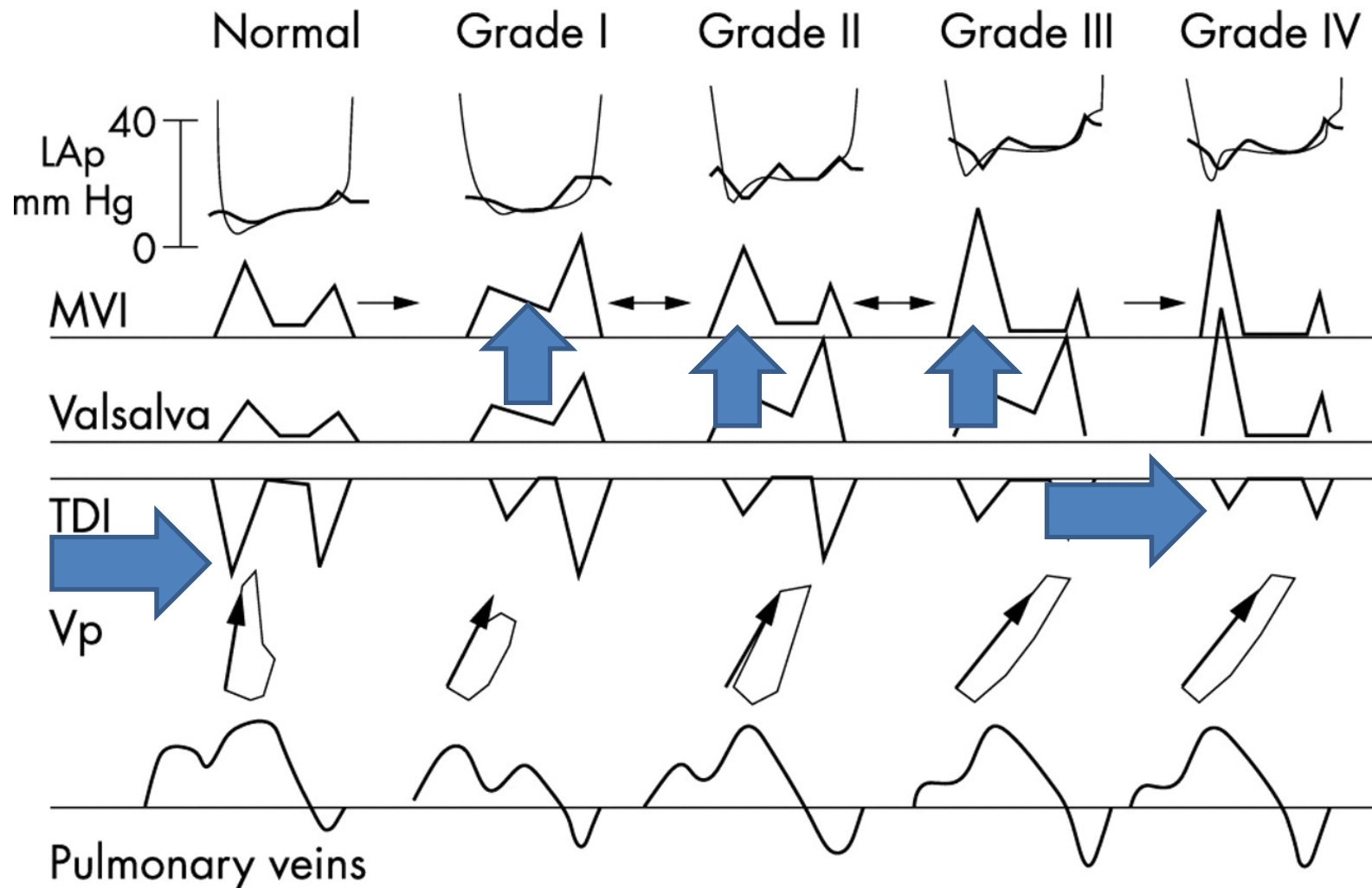


Echokardiografie

- U pacienta s průkazem depozice amyloidu z nekardiální biopsie je postižení srdce definováno jako pozitivní EMB a/nebo tloušťka stěny septa >12 mm v nepřítomnosti hypertenze nebo jiných příčin pravé hypertrofie LK.

Consensus opinion from the 10th Int Symposium on amyloid and amyloidosis, 2004

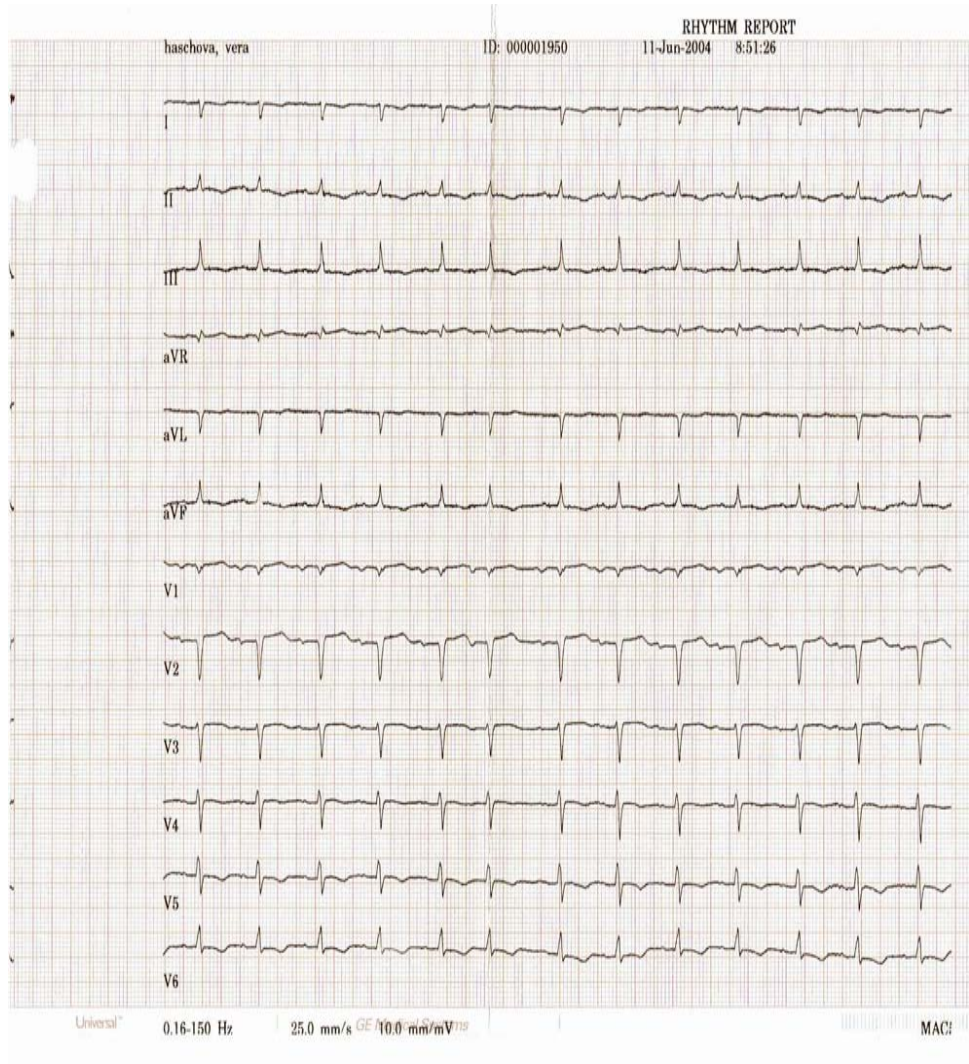
Dopplerovské hodnocení diastolické funkce LK



Nízká voltáž na EKG + hypertrofie LK

EKG: 46% nízká voltáž , 13% hypertrofie

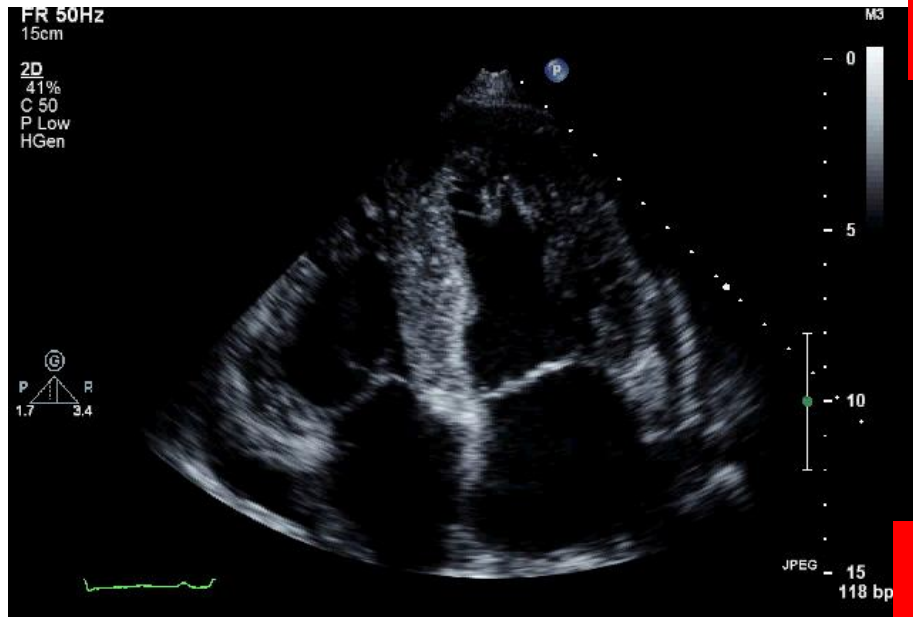
Murtagh AJC 2005;95:535



- ***EKG v kontextu ECHO***

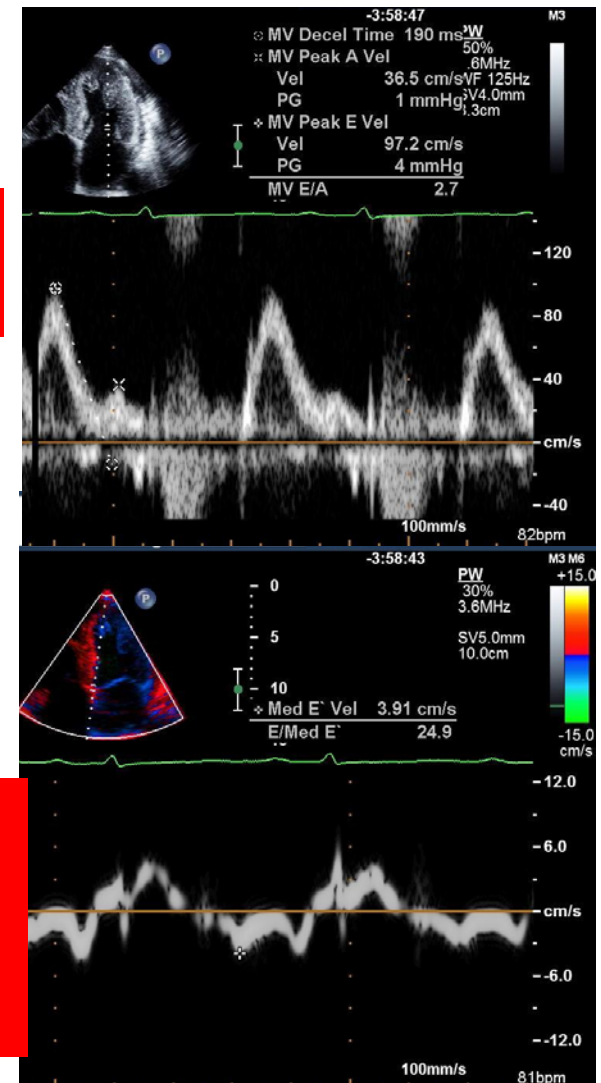
Restriktivní plnění

Muž, 60, mnohočetný myelom



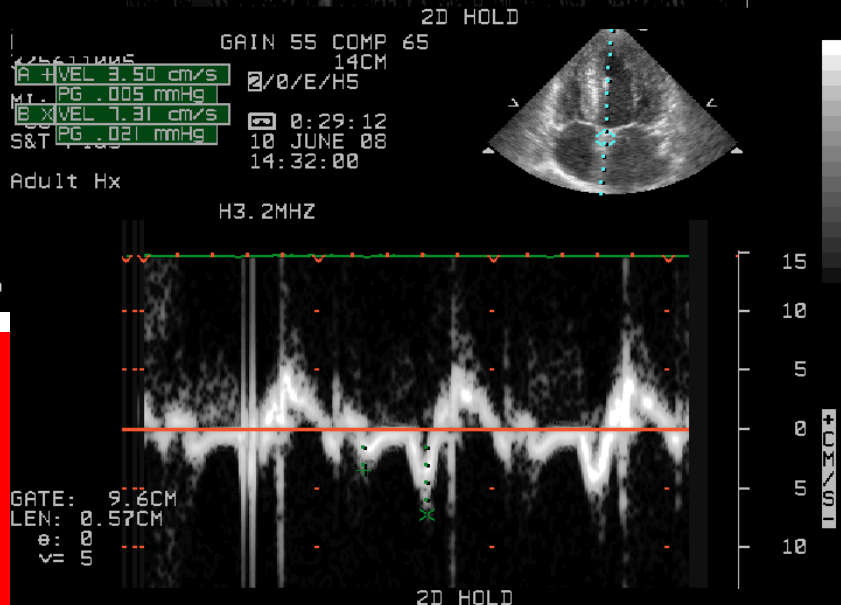
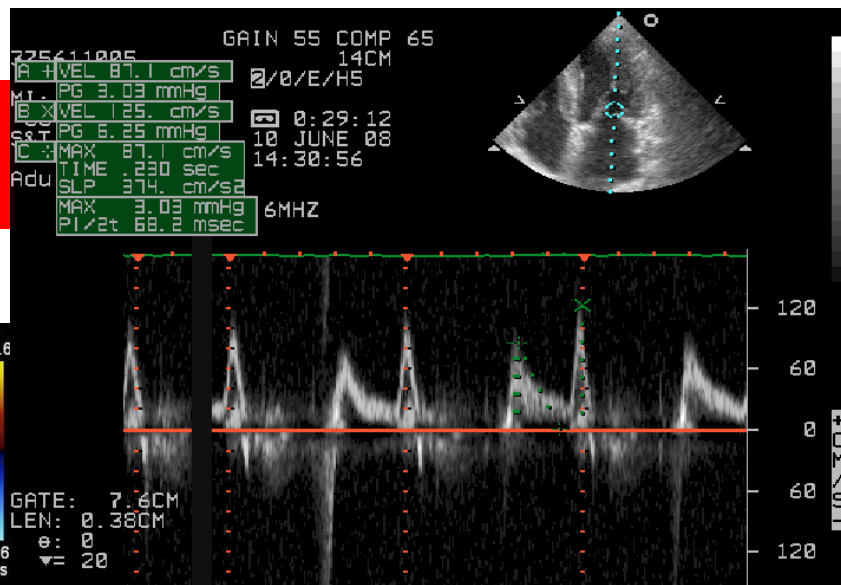
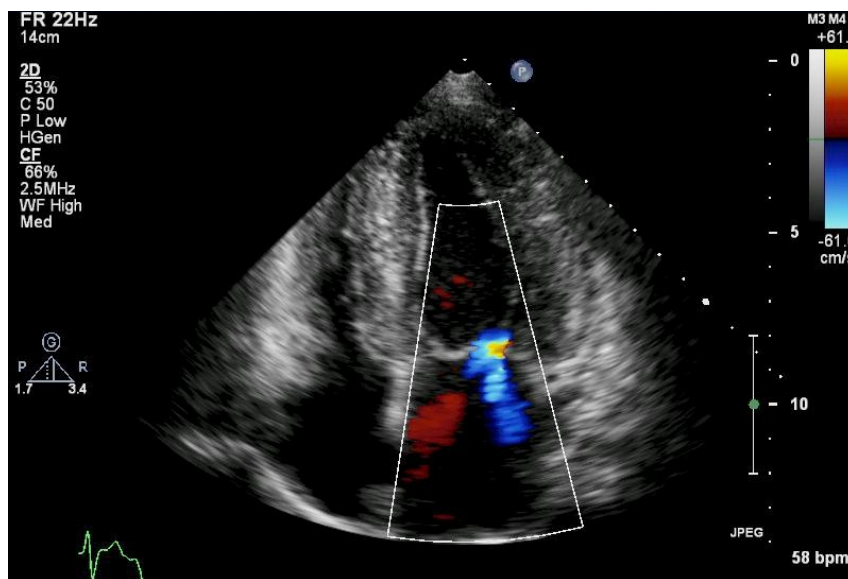
$E/A > 1,5$

$E' < 8 \text{ cm/s}$
 $E/E' > 15$



Porucha relaxace u amyloidózy

$E/A < 1$



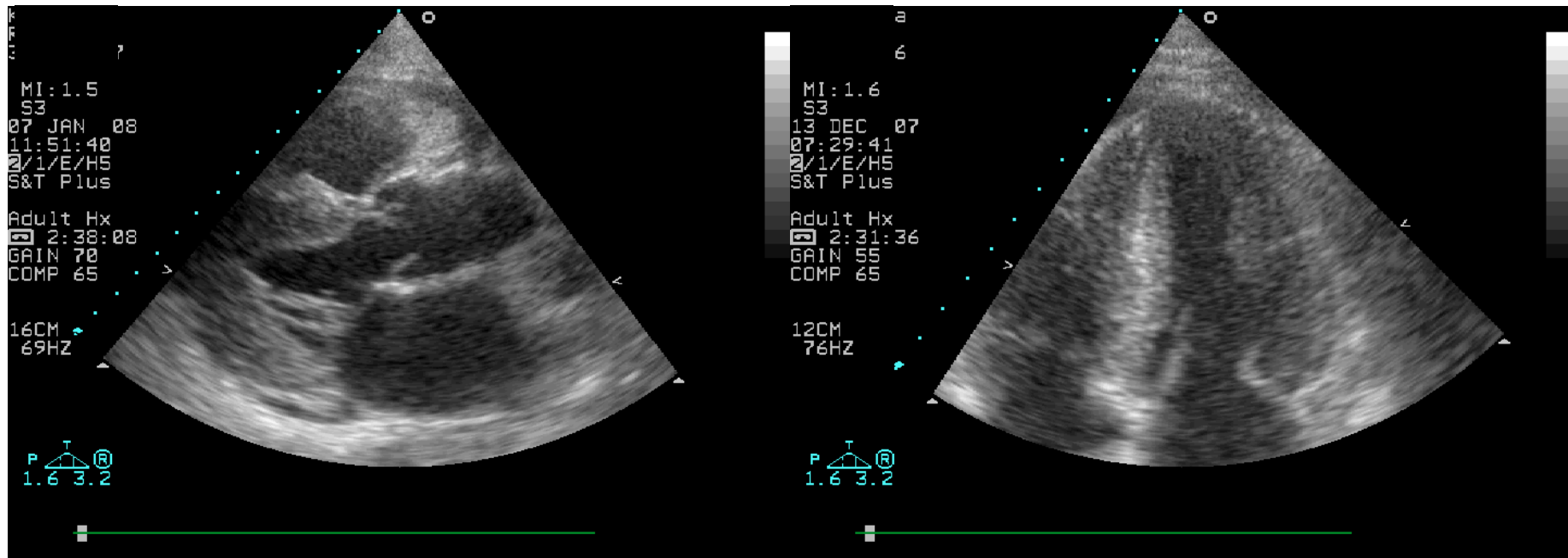
$E' < 8 \text{ cm/s}$

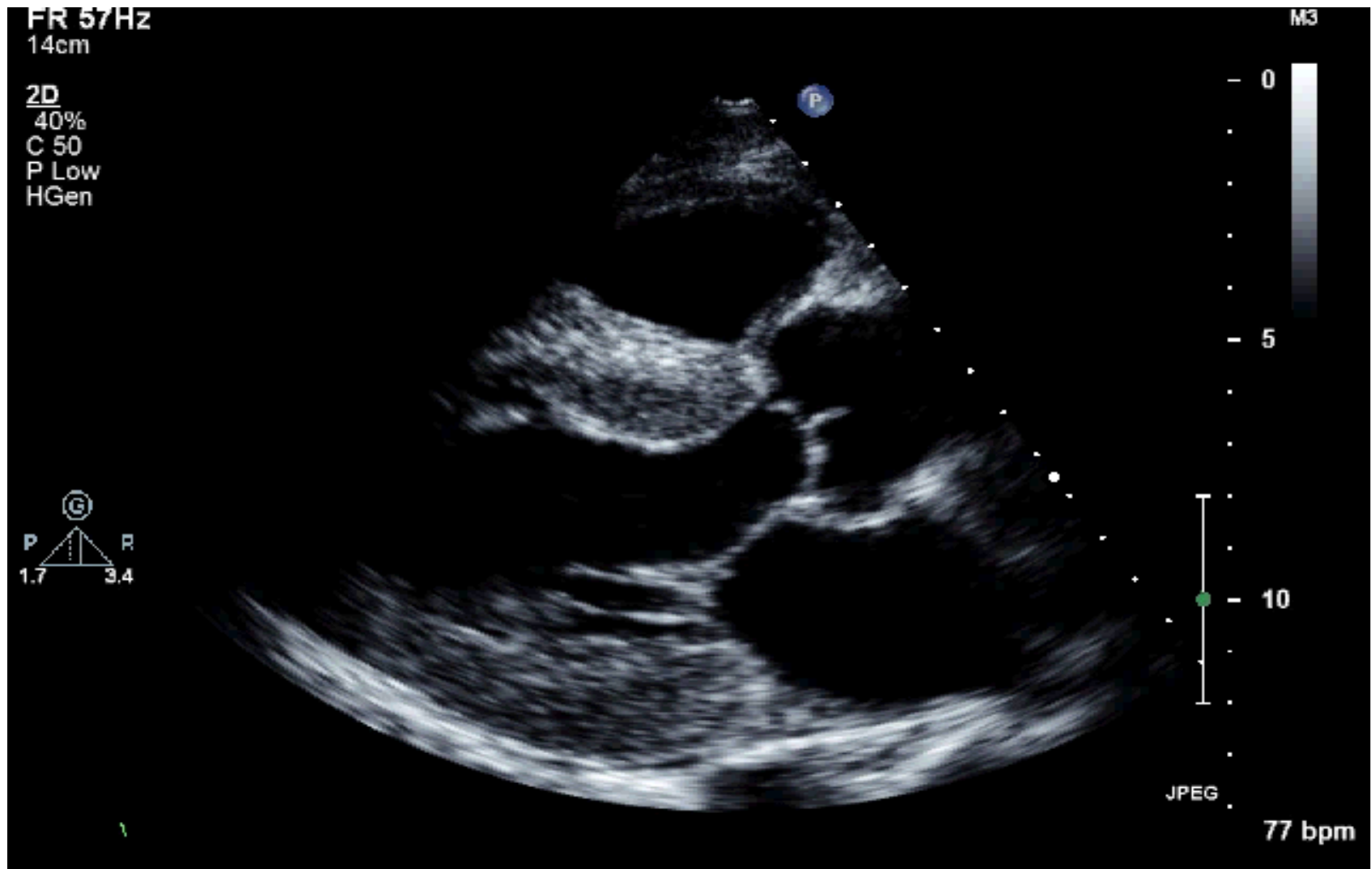
$E/E' > 15$

Amyloidóza

71 letý muž, AL

56 letá žena, AL

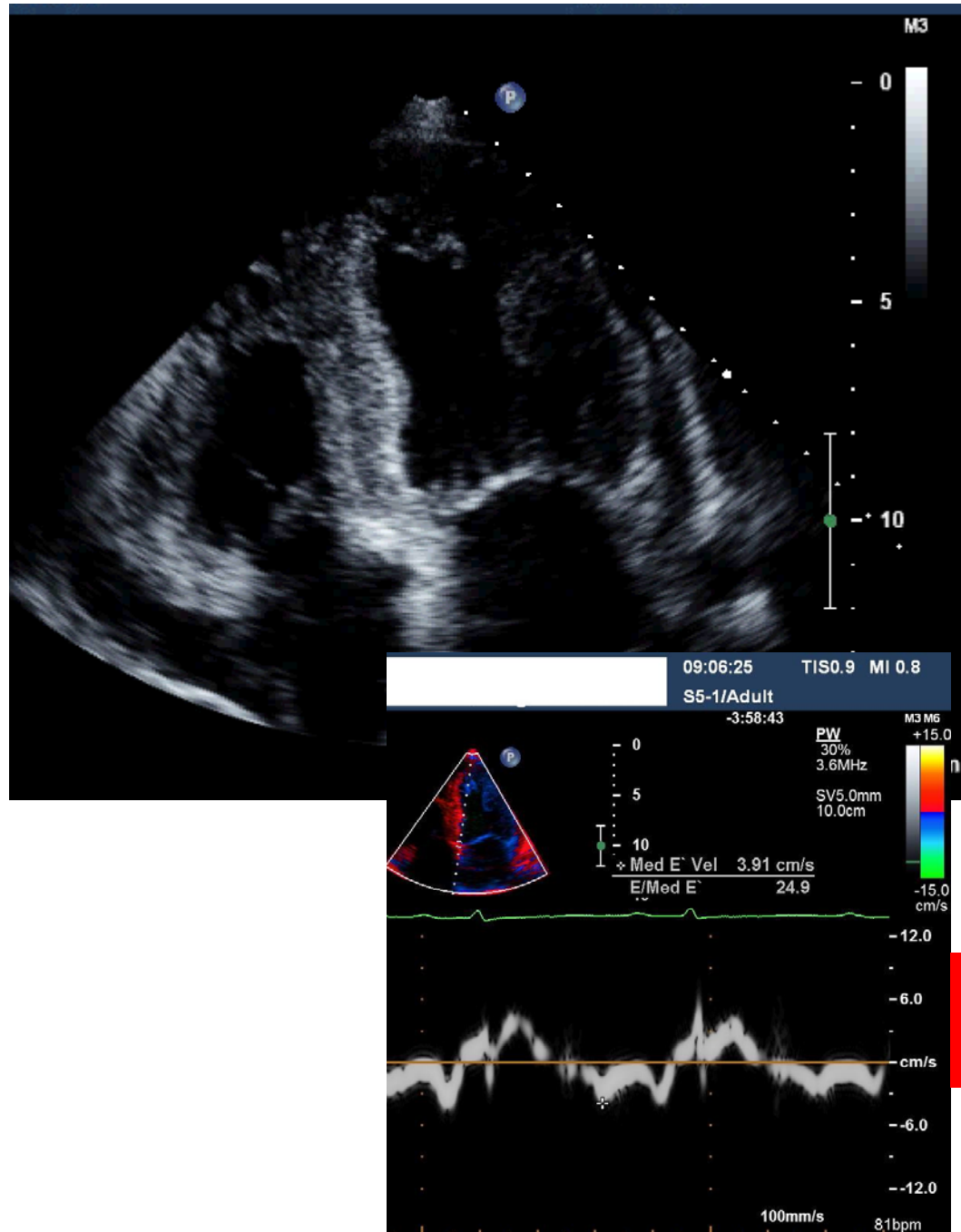




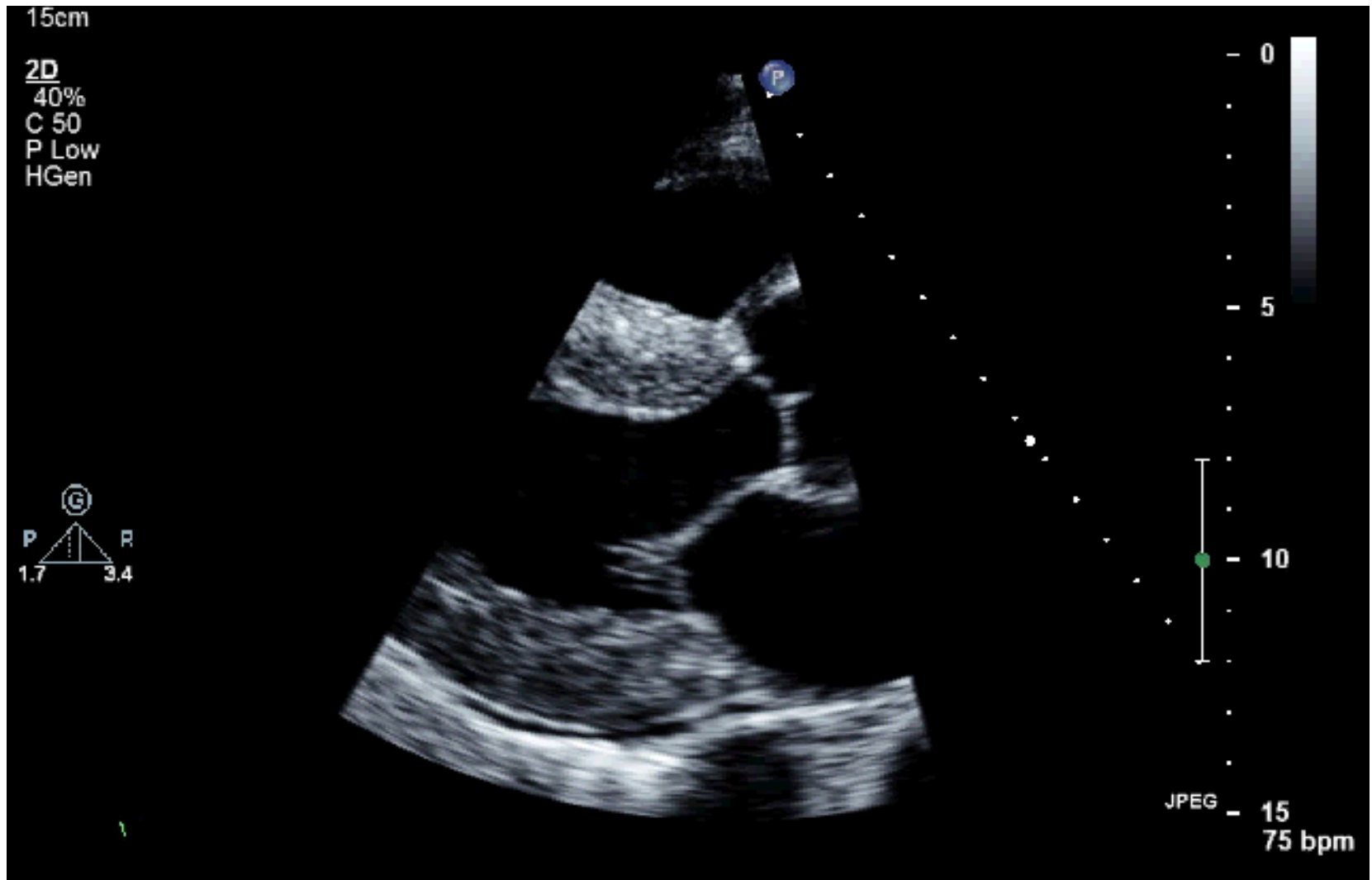
zrnitá textura myokardu je u všech hypertrofií
Cave! harmonické zobrazení

Systolická funkce LK

- „Normální EF“
- Avšak těžká porucha longitudinální složky systolické funkce.



$S' < 8 \text{ cm/s}$



Malý perikardiální výpotek

Laboratorní vyšetření

- Detekce monoklonálního imunoglobulinu *imunofixační vyš. moči a séra, senzitivita 90%, nález gamapatie neznamená automaticky amyloidózu!*
- Stanovení cirkulujících volných lehkých řetězců „FLC“ imunoglobulinu

+ poměr frakce κ/λ nebo $\lambda/\kappa >2$

U ostatních imunopatologických stavů stoupají obě frakce, poměr se nemění

Diagnostika AL amyloidózy

1. Identifikace monoklonálního proteinu
2. Identifikace buněčného klonu produkujícího protein
3. Průkaz amyloidu ve tkáni

Identifikace monoklonálního (M) proteinu

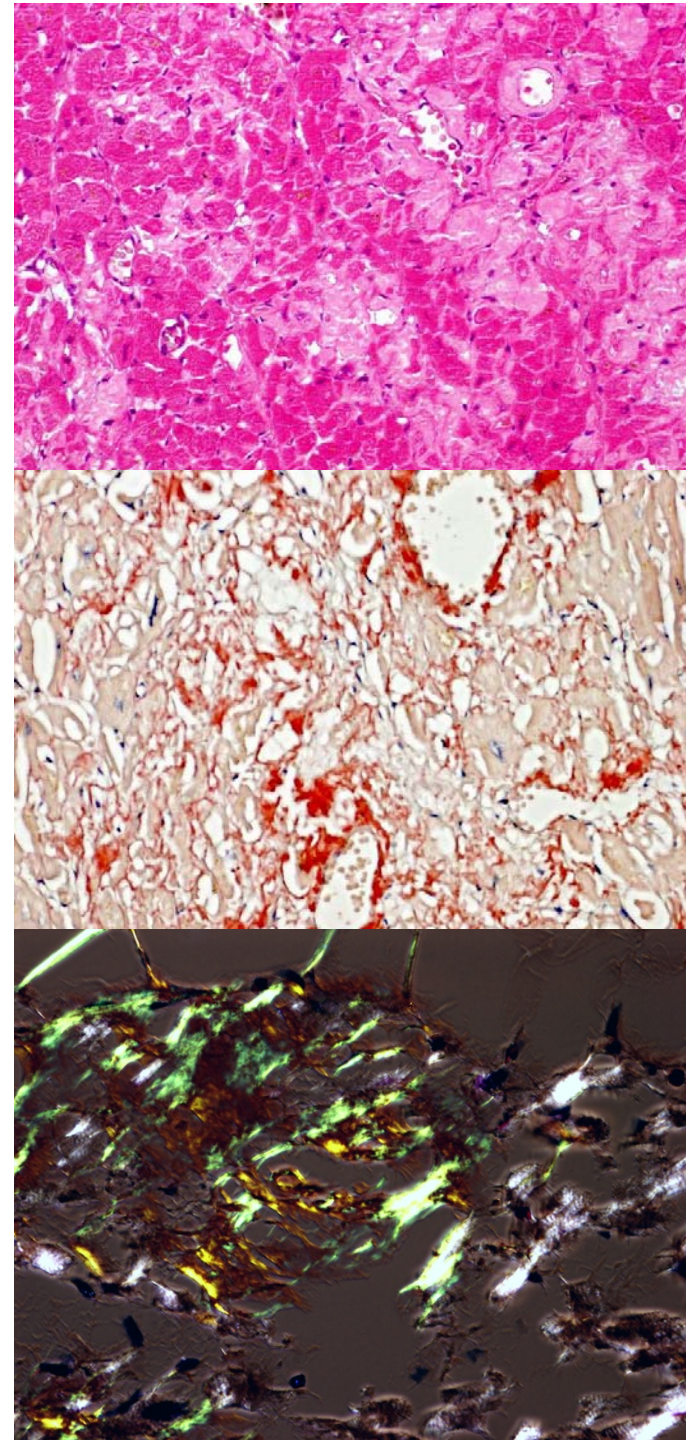
- **Identifikace monoklonálního (M) proteinu:**
- s-FLC- κ/λ porucha poměru!!
- imunofixační elfo séra a moči.
- Senzitivita záchytu monoklonálního proteinu = 99%
- Negativní výsledek prakticky vylučuje AL amyloidózu
- **Základní skrínig**
- Krevní obraz + dif.
- Jaterní testy, koagulace,
- glykemie, urea, kreatinin,
- TSH, FT3, FT4,
- Tn I a NT-pro BNP
- Plazmatické Fe a TIBC – vazebná kapacita

Identifikace patologického klonu

- M-protein pozitivní -> **identifikace patologického klonu plazmatických buněk**, tj. konzultace hematologa + trepanobiopsie
- **Hodnocení trepanobiopsie**
- Klon plazmatických buněk v biopsii kostní dřeně $\leq 4\%$ = normální
- Klon plazmatických buněk v biopsii kostní dřeně 5-10% = MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance)
- Klon plazmatických buněk v biopsii kostní dřeně $>10\%$ = myelom

Biopsie

- Senzitivita pro srdeční amyloidózu
 - Aspirace abdomin. 70-88 %
 - Biopsie rekta 75-85 %
 - Endomyokardiální biopsie ~100 %
- Histologie amyloidu
 - Odolný vůči proteolýze
 - Eosinofilní
 - Kongo červeň pozitivní,
 - Jablkově zelený dvojlom
 - Imunohistochemická typizace



Zapůjčil dr. Daum

Staging

- Prognóza potvrzené AL amyloidózy je určována stupněm kardiálního postižení
- NT-pro BNP
- Tn I
- Stadium I – oba normální
medián přežití 26,4 m
- Stadium II – 1 abnormální
medián přežití 10,5 m
- Stadium III – oba zvýšené
medián přežití 3,5 m

Magnetická rezonance - pozdní sycení gadoliniem

(late gadolinium enhancement, LGE)

HCM

ICHS

AL amyloidóza



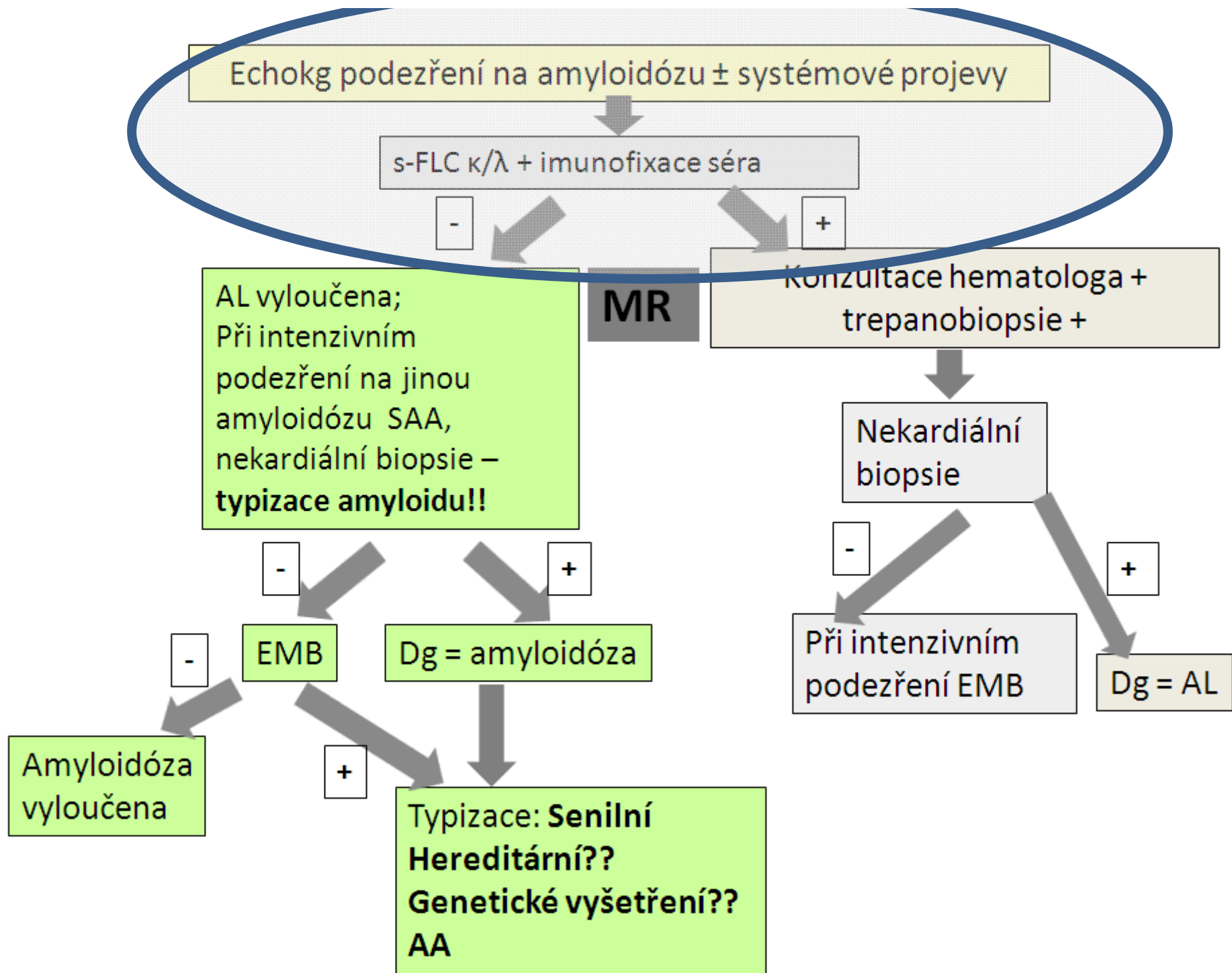
Snímky zapůjčili doc. Ferda, dr. Adla

Magnetická rezonance

- Pozdní syčení kontrastní látkou s gadoliniem („late enhancement“)
- Difuzní nález
- Maximum změn v subendokardu
- Senzitivita 80 %
- Specificita 94 %

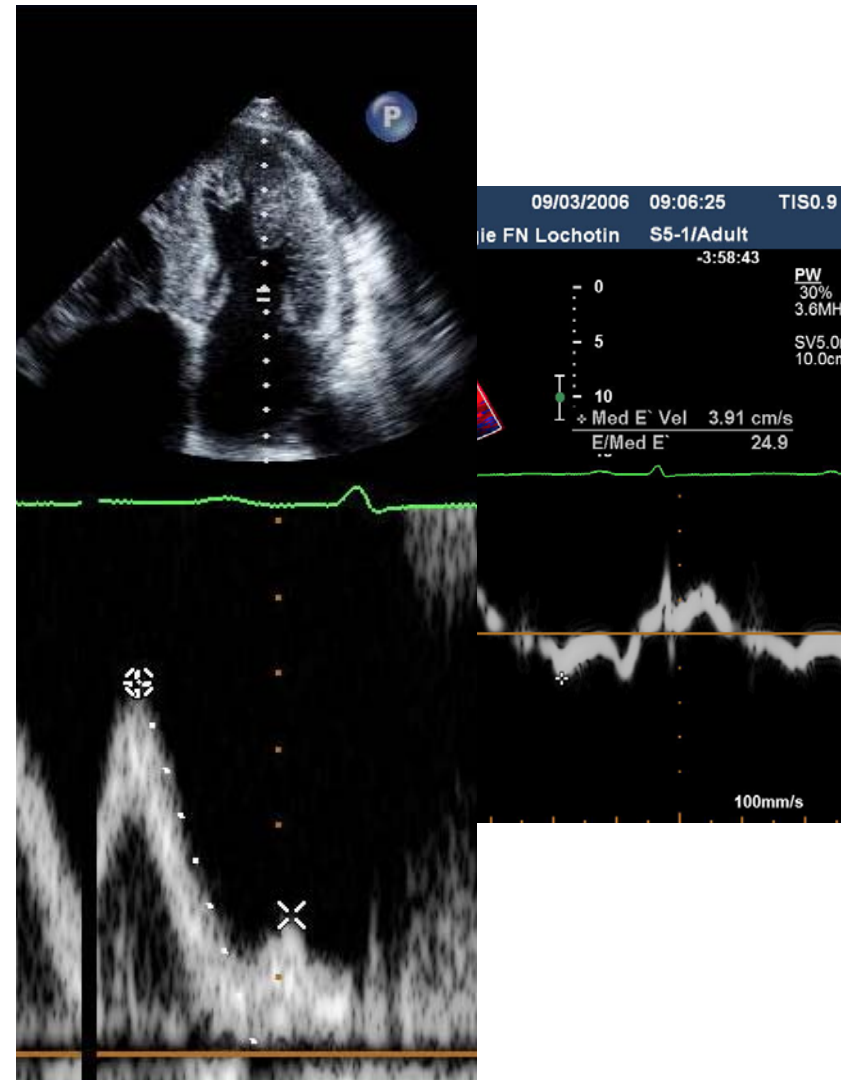


*Vogelsberg, H. et al. J Am Coll Cardiol
2008;51:1022-1030*



Echokardiografie: myslet na amyloidózu...

-vždy v diferenciální diagnostice hypertrofie levé komory ...
- *Snížení EF LK, ztluštění pravé komory jsou pozdní projevy.*



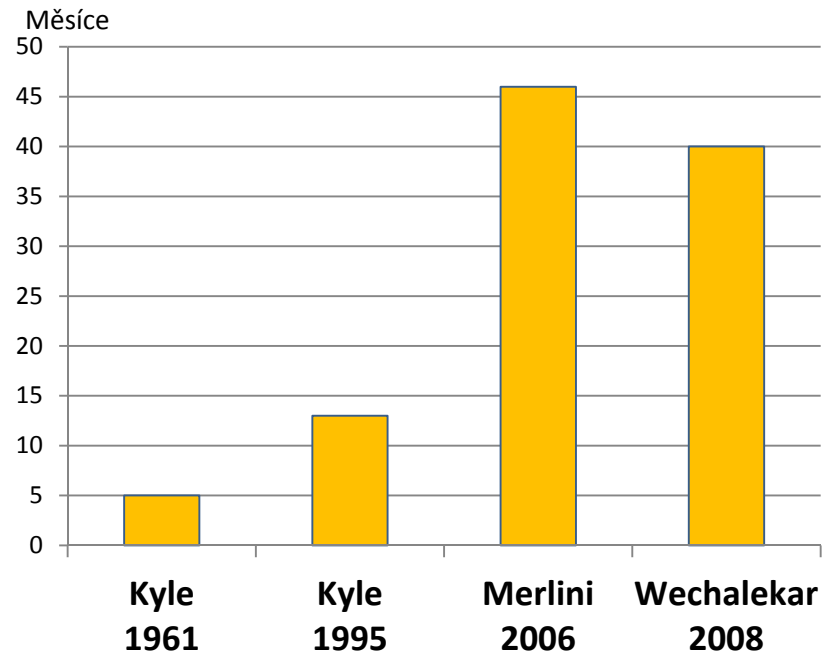
Terapie & prognóza

Medián přežití bez léčby v době srdečního selhání = 6 měsíců

Terapie

- Ve spolupráci s hematologickým pracovištěm nebo přímo na něm .
- Cíl potlačení tvorby amyloidogenního proteinu: chemoterapie, autologní transplantace kmenových buněk
- Léčba srdečního selhání a prevence maligních arytmií.
- Tx srdce nebo kombinovaná Tx více orgánů

Přežití při léčbě



AA amyloidóza

Fibrilární protein = sérový amyloid A

- Provází chronické záněty, některé malignity
- Nejčastější příčina
 - v rozvinutých zemích revmatoidní artritida
 - v rozvojových zemích chronická infekce
- Výskyt AA amyloidózy 2-10/ milion/rok
- Amyloidóza srdce u < 5 % AA amyloidóz
- 0,9 % (2 z 224) echokardiograficky vyšetřených AA pacientů

AA amyloidóza

Terapie

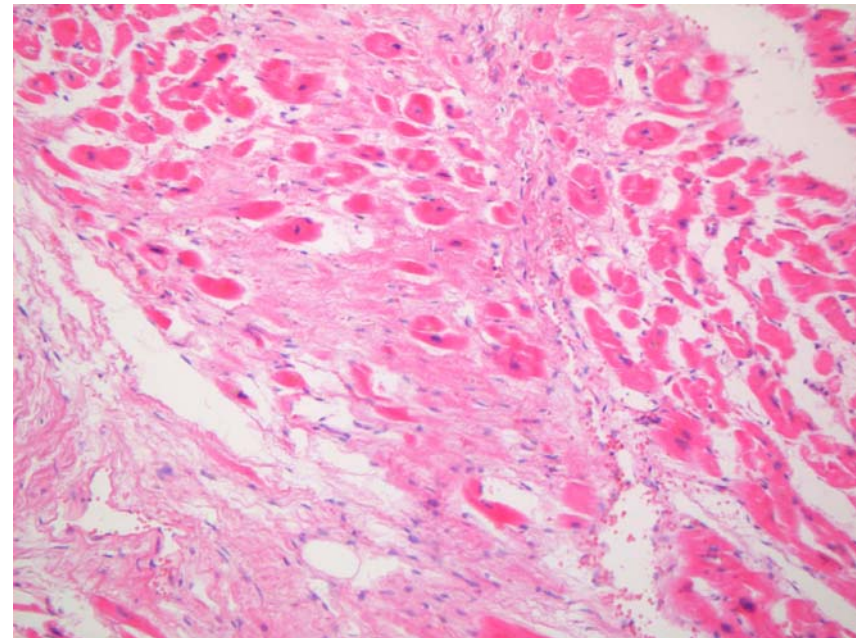
- základního onemocnění
- eprodisát
 - Inhibice tvorby amyloidu
 - zpomaluje progresi renálního selhání, 1. klin. studie)
- „beta-sheet breakers“ (preklinický výzkum)

Prognóza

- ≈stupni renálního poškození v době diagnózy
- medián přežití pacientů s renální amyloidózou léčených 1990-2005 =133 měsíců

Postiradiační restriktivní kardiomyopatie

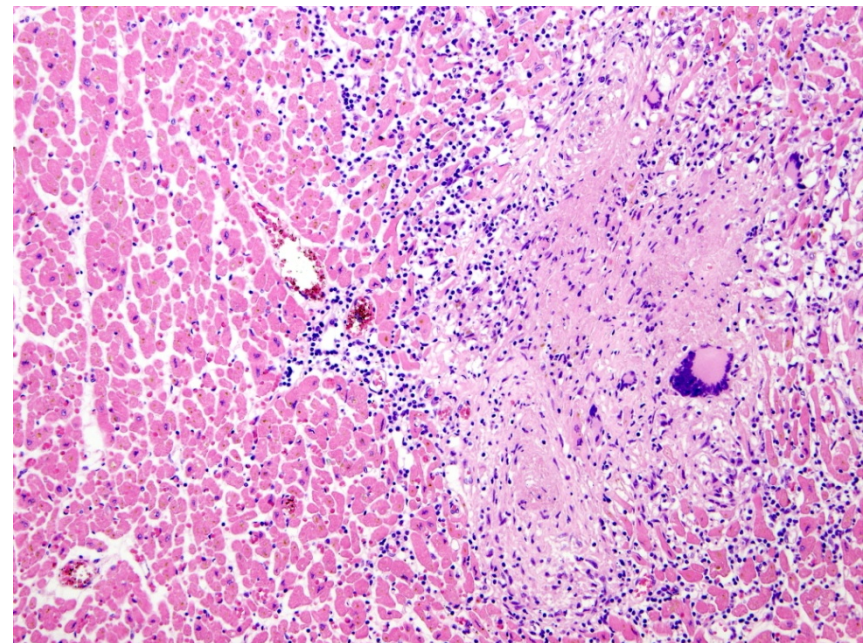
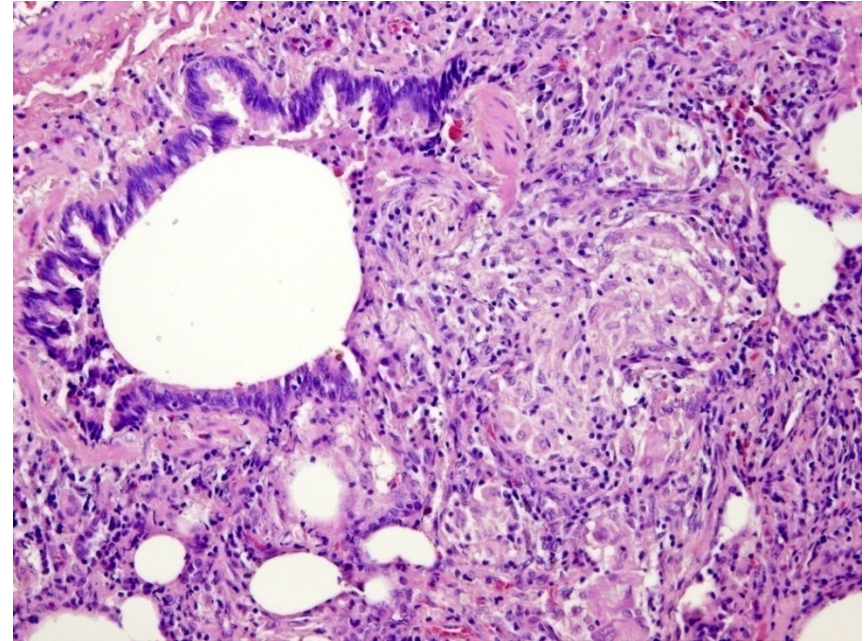
- 48 pacientů, věk ≈ 32 let, 6-25 (medián 18) let od radioterapie pro M. Hodgkin
- 54 % zn. diastolické dysfunkce LK
- 22 % restrikcí plnění LK
- 11 % systolická dysfunkce LK
- 63 % tachykardie nebo chybějící fyziologická variabilita TF



Zapůjčil dr. Daum

Sarkoidóza

- Chronický zánět, věk 20-40 let, častěji ženy
- Incidence 10-50/100 000 /rok
- Nejčastěji postiženy plíce
- Srdce v 25 % dle pitevních studií



Zapůjčil dr. Daum

Diagnostický algoritmus u pacientů s potvrzenou extrakardiální sarkoidózou

1. Vstupní skrínig: anamnéza, EKG, echokardiografie

Vysoké klinické podezření: a-v blok, komorové arytmie, srdeční selhání

2. Holterovská monitorace + zobrazovací metoda: MRI, SPECT, PET ±

3. endomyokardiální biopsie – není dg. metoda, postižení je obvykle ložiskovité, difuzní jen u těžké formy

- **Léčba**
- Podpůrná léčba srdečního selhání
- Trvalá kardiostimulace
- ICD
- Transplantace srdce

Sarkoidóza - prognóza

Plicní sarkoidóza

- Prognóza velmi měnlivá, časté je i spontánní zlepšení
- Asi ve 30 % případů přechází do chronického stadia
- v 10-20 % s trvalými následky

Srdeční sarkoidóza

- Prognóza srdeční (mimoplicní) sarkoidózy je horší, velmi variabilní
- Při zachované systolické funkci LK 5-leté přežití 60-90 %
- Z pitvaných pacientů s pozitivním nálezem srdeční sarkoidózy jen 10 % žilo déle než 5 let od dg

Endomyokardiální nemoc

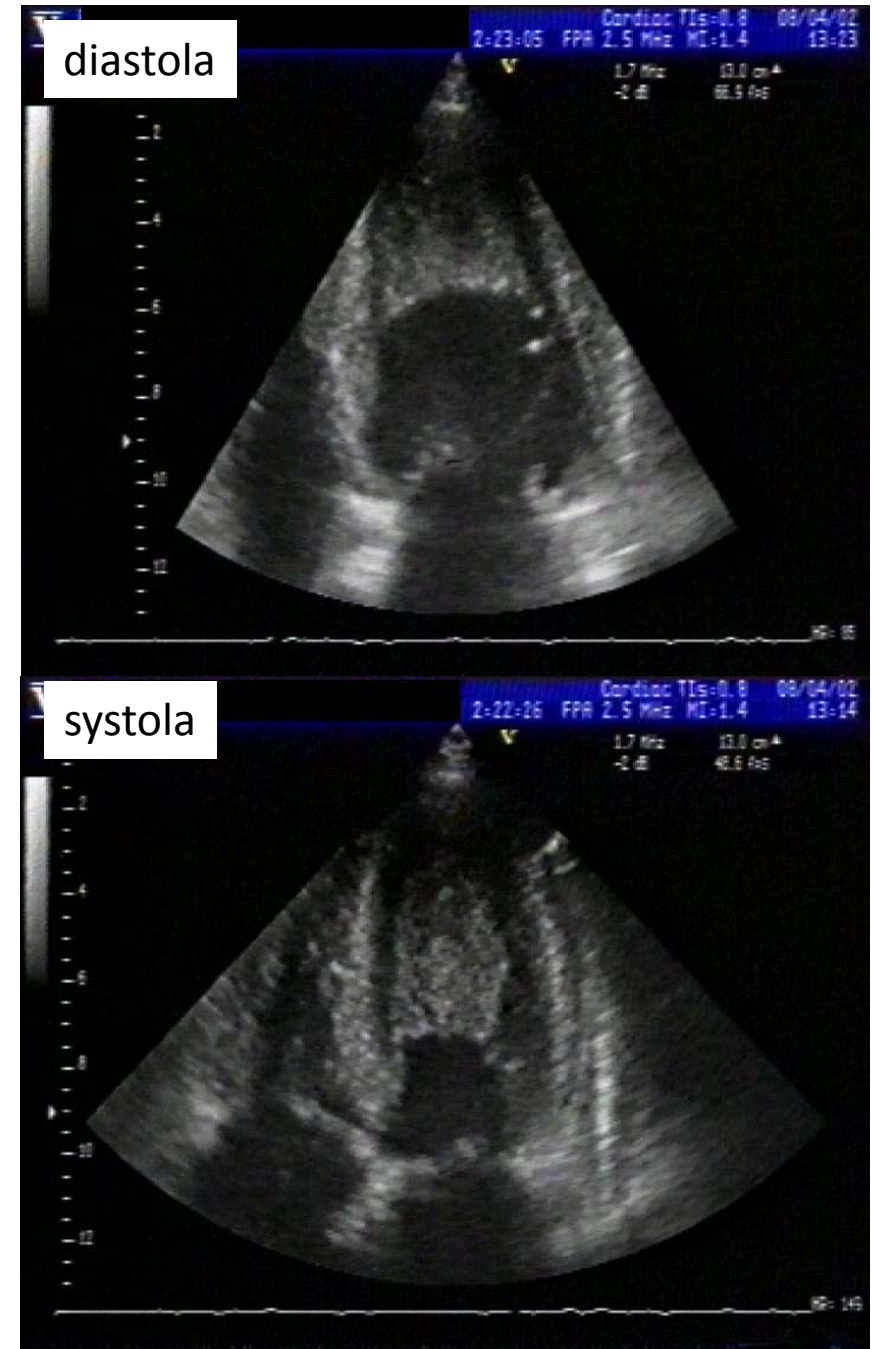
- Restrikce plnění komor způsobená nekrózou, progresivním jizvením endokardu a přilehlého myokardu
- Vysoké riziko trombózy a obliterace hrotu nebo vtokového traktu

- **Löfflerova endokarditida: hypereosinofilní syndrom**
- **Endomyokardiální fibróza (Daviesova choroba)**

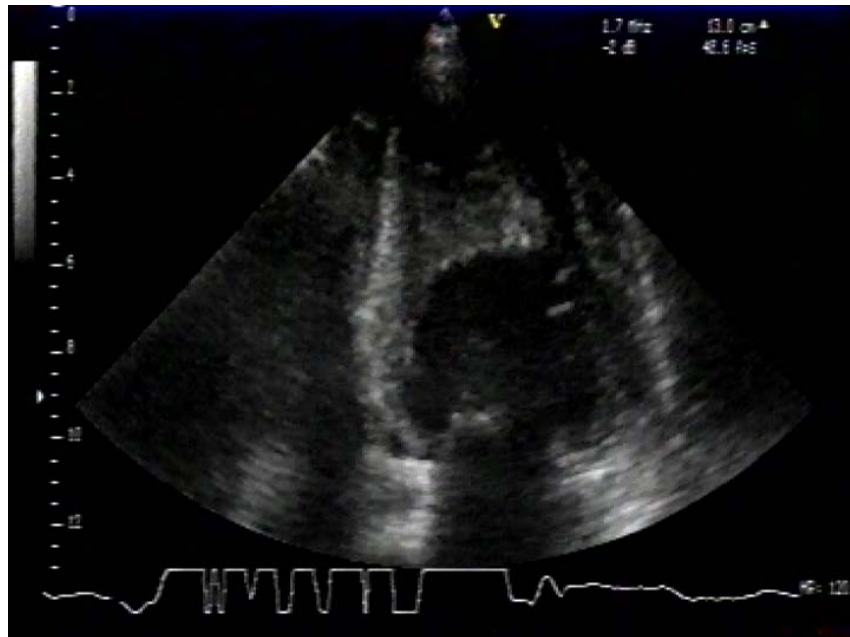
Löfflerova endokarditida, hypereosinofilní syndrom

*Perzistující hypereosinofilie
>1500/ μ l, >6 měsíců)*

- **Sekundární**
 - Parazitární onemocnění
 - Alergie
 - Malignity
- **Klonální**
 - Akutní a chronická leukemie (lymfoblastická i myeloidní)
 - Chronická eosinofilní leukémie
 - Systémová mastocytóza
- **Idiopatická**



Löfflerova endokarditida



- Léčba základního onemocnění
- Podpůrná léčba srdečního selhání, antikoagulační léčba
- Prognóza hypereosinofilního syndromu závisí na vyvolávající příčině

Endomyokardiální fibróza

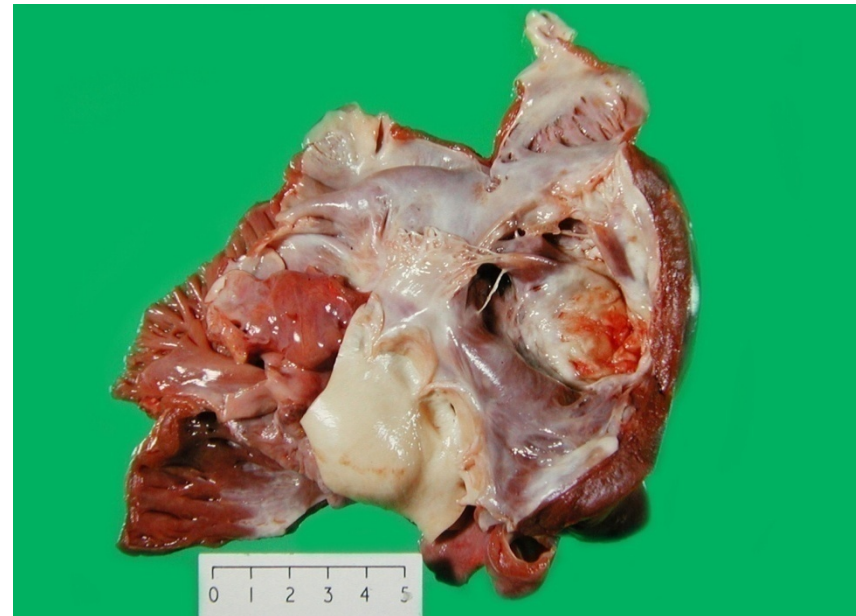
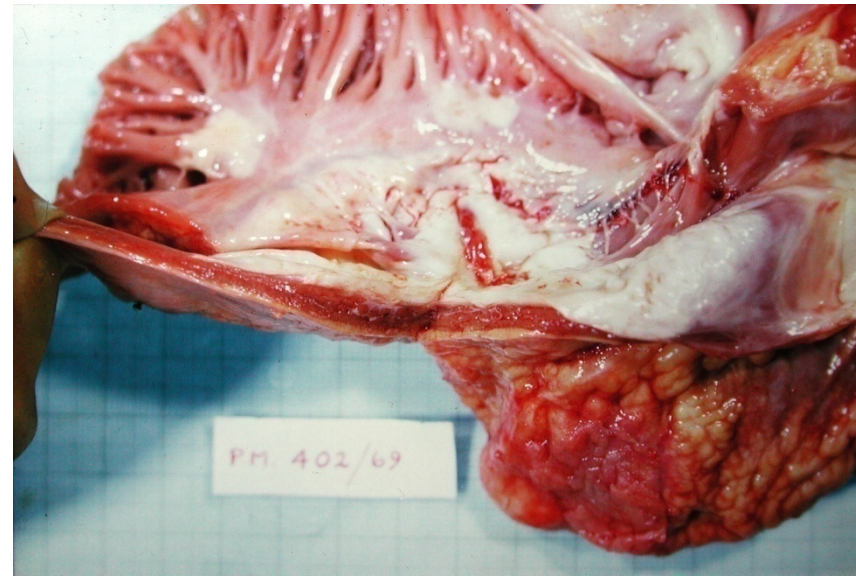
Daviesova choroba

- Endemicky v jižním a severním tropickém pásu
- příčinou 25 % úmrtí na srdeční selhání v rovníkové Africe
- Průměrný věk v době manifestace v Indii \approx 33 let, v Africe nižší
- Eosinofilie nekonstantní



Endomyokardiální fibróza

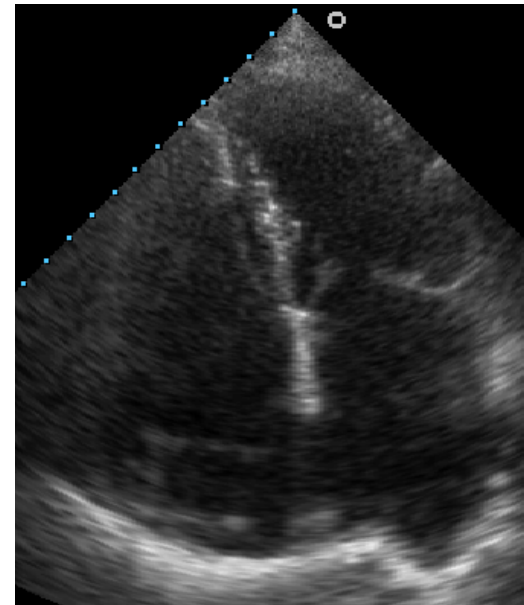
- Nekróza, progresivní jizvení endokardu a přilehlého myokardu, obliterace vtokového traktu komor
- Léčba srdečního selhání, antikoagulační, endokardiektomie, Tx



Zapůjčil prof. Šteiner

Idiopatická RKMP

- Mutace sarkomerických proteinů
- Troponin I (RCM +/- HCM)
- Lehké řetězce myosinu
- Familiální, neznámý gen
- Dominující je dilatace síní, zejména v podélném rozměru zejména prodloužení síní



Restriktivní kardiomyopatie

AL amyloidóza

- Primární diastolická dysfunkce LK
- Srdeční selhání + projevy základního onemocnění
- Časná diagnostika a léčba u nás nejčastější AL amyloidózy může významně zlepšit prognózu

